

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE :

l'essor des thérapies ciblées

C. GENNIGENS (1), B. SAUTOIS (2), A. RORIVE (1), G. FILLET (3), G. JERUSALEM (2)

RÉSUMÉ : Au cours des dernières décennies, des avancées significatives ont été réalisées dans le domaine de la recherche fondamentale concernant les mécanismes impliqués dans les processus d'acquisition d'un phénotype malin par une cellule normale. Des cibles thérapeutiques potentielles ont ainsi été identifiées.

Le terme «thérapie ciblée» désigne ces traitements dirigés contre des cibles moléculaires supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule, la croissance et la dissémination tumorales. Ils visent, notamment, la voie des facteurs de croissance épithéliaux et l'angiogenèse tumorale; ces cibles ne représentent qu'une partie émergée de l'iceberg dans ce domaine au potentiel immense. Plusieurs molécules disposent, à ce jour, d'une autorisation de mise sur le marché. Les paramètres corrélés à la réponse et à l'efficacité de ces thérapies restent à identifier pour mieux sélectionner les patients. L'évaluation par imagerie de ces thérapies est également en pleine mutation.

MOTS-CLÉ : *Thérapies ciblées - Cancer - Anticorps monoclonaux - Inhibiteurs de tyrosine kinase*

CURRENT THERAPEUTIC PROGRESS IN ONCOLOGY : THE DEVELOPMENT OF TARGETED THERAPIES

SUMMARY : Over the last decades, significant advances were made in basic research as concerns the malignant transformation of normal cells. As a result, new targets for treatment were identified. "Targeted therapies" indicates that treatments are directed against specific molecular targets that play a major role in the activation of cell division and in the growth and dissemination of tumors. In particular, targeted therapies were developed against epithelial growth factor receptors and angiogenesis. We can expect specific therapies against many other targets in the near future. Several drugs have obtained a marketing license. Predictive factors for tumor response and long term outcome should be developed for a better selection of the patient population who will benefit from these treatments. New imaging techniques are under development in order to assess the molecular response to these new approaches.

KEYWORDS : *Targeted therapy - Cancer - Monoclonal antibodies - Tyrosine kinase inhibitors*

INTRODUCTION

Jusqu'à ces dix dernières années, les traitements médicaux du cancer reposaient essentiellement sur la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie.

Récemment, les avancées dans la compréhension des mécanismes de la transformation, de la croissance et de la dissémination des cellules tumorales, ont été à l'origine d'une révolution, permettant le développement de nouvelles thérapies par un transfert des connaissances de la recherche fondamentale à la clinique.

Ces nouvelles thérapies, dites «thérapies ciblées», désignent des traitements dirigés contre des cibles moléculaires supposées jouer un rôle dans l'acquisition du phénotype tumoral. Elles se caractérisent donc par une activité ciblée sur les cellules cancéreuses et, plus spécifiquement, sur les voies complexes de signalisation de la multiplication cellulaire, altérée dans les processus néoplasiques.

Ce concept n'est pas nouveau en oncologie. Les traitements hormonaux des cancers du sein et de la prostate correspondent à des thérapies ciblées selon cette définition, et sont étudiés depuis très longtemps.

La recherche s'oriente dans plusieurs directions : elle s'intéresse, notamment, au ciblage de protéines membranaires, à activité tyrosine kinase, spécifiquement exprimées dans les cellules cancéreuses. La signalisation intracellulaire (famille des kinases cycline-dépendantes et la farnesyl-transférase) peut être également la cible d'interventions thérapeutiques. L'environnement tumoral se dessine comme une cible thérapeutique particulièrement intéressante. En effet, la tumeur ne pourrait pas se développer sans un environnement péri-tumoral favorable, suggérant l'existence de signaux liant la tumeur à son environnement : les métalloprotéases (impliquées dans la digestion du tissu péri-tumoral) et l'angiogenèse sont essentielles dans les phénomènes métastatiques.

Deux types de traitement ciblé sont actuellement disponibles : les petites molécules (suffixe -ib), administrées par voie orale, qui agissent en occupant le site de liaison à l'ATP de la tyrosine kinase, privant cette enzyme de sa source de phosphate et empêchant la phosphorylation et l'activation de la voie de signalisation en amont; les anticorps monoclonaux (suffixe -ab), administrés par voie intraveineuse, caractérisés par leur capacité à bloquer les propriétés fonctionnelles d'un ligand et/ou de son récepteur (1).

Il existe plusieurs autres stratégies qui peuvent être potentiellement utilisées : des toxines létales associées au ligand ou à des anticorps spécifiques des récepteurs; des oligonucléotides

(1) Chef de Clinique-Adjoint, (2) Chef de Clinique, (3) Professeur Ordinaire, Service d'Oncologie Médicale, CHU Sart-Tilman, Liège.

antisenses; des vaccins élaborés pour cibler le système immunitaire afin d'agresser les cellules tumorales. Ces différentes thérapeutiques sont en développement préclinique. Les anticorps monoclonaux et les petites molécules inhibitrices des kinases, sont quant à eux, déjà disponibles en clinique.

Ces traitements biologiques sont nombreux et leur liste ne cesse d'augmenter. Dans cet article, nous nous intéresserons particulièrement au ciblage des récepteurs membranaires et à l'angiogénèse; nous passerons en revue les thérapeutiques ayant déjà obtenu leur autorisation de mise sur le marché et qui sont utilisées en pratique quotidienne.

VALIDATION DU CONCEPT DE TRAITEMENT CIBLÉ

Le concept de traitement ciblé a été validé par l'imatinib (STI571, Glivec®), véritable prototype, en développement depuis 1988 et mis sur le marché en 2001. L'imatinib est devenu le standard de traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Celle-ci est liée à une translocation t (9, 22) induisant la fusion des gènes *abl* et *bcr*. Il en résulte une protéine, à activité tyrosine kinase, activée en permanence, même en l'absence de son ligand, et qui est à l'origine du phénotype tumoral. L'imatinib a été développé pour inhiber sélectivement cette protéine.

En effet, comparé en première ligne thérapeutique au traitement standard (interféron α associé à la cytarabine), il a permis une augmentation significative du taux de réponse complète cytogénétique et de la survie sans acutisation, tout en améliorant la tolérance du traitement (2).

L'imatinib a également changé le pronostic sombre des GastroIntestinal Stromal Tumors (GIST), considérées comme chimiorésistantes, et caractérisées par la surexpression du récepteur *c-kit* (CD117). On a donc constaté secondairement que l'imatinib inhibait également *c-kit* (3).

VOIE DES FACTEURS DE CROISSANCE EPITHÉLIAUX

La famille des récepteurs de croissance épithéliaux comprend quatre membres de structure identique: HER1 (appelé aussi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ou *erbB1*), HER2 (*erbB2*), HER3 et HER4. Les deux premiers sont les mieux connus.

Ils correspondent à des glycoprotéines composées de trois domaines : un domaine extracellulaire possédant un domaine spécifique pour la

liaison avec le ligand, un domaine transmembranaire permettant l'ancrage du récepteur et un domaine intracellulaire comportant l'activité tyrosine responsable de la transduction du signal.

Les ligands principaux du récepteur HER1 sont l'Epidermal Growth Factor (EGF) et le Transforming Growth Factor- α (TGF- α). Le ligand pour HER2 n'est pas connu.

L'interaction avec un ligand induit une dimérisation du récepteur; celui-ci est alors activé *via* une phosphorylation du domaine tyrosine kinase; ce site phosphorylé servira de liaison pour d'autres molécules d'amont intervenant dans la transmission du signal. Parmi les principales voies de la transduction du signal, on retrouve celle des Mitogen-Activated Protein Kinase ou MAP-kinases (Ras-Raf-MAPK), et celle de la Phosphatidyl-Inositol 3 Kinase-AKT (PI3K-AKT). Elles vont induire la phosphorylation des facteurs de transcription, induisant la transcription de protéines impliquées dans les mécanismes de prolifération cellulaire, d'angiogénèse, d'apoptose, de migration, d'adhésion cellulaire et de différenciation cellulaire (4).

L'expression de ces récepteurs est souvent altérée dans le processus de transformation tumorale soit par surexpression (augmentation du nombre de récepteurs à la surface cellulaire), avec ou sans amplification des gènes codant pour ces récepteurs, soit par mutation dans les gènes, ou encore par stimulation anormale par leur ligand.

La justification du développement de thérapeutiques ciblées sur cette voie, est liée à la surexpression de ce récepteur dans de nombreux cancers (cancers bronchiques, cancers colorectaux, cancers du sein,...). De plus, de nombreuses études ont montré que cette surexpression était associée à une agressivité tumorale plus importante.

ANTICORPS MONOCLONAUX

Anti-HER1 (C225, Cetuximab, Erbitux®)

C'est un anticorps monoclonal chimérique homme/souris qui se lie spécifiquement à HER1, présent à la fois sur les cellules normales et tumorales, et qui empêche la fixation du ligand sur son récepteur.

Il n'y a pas d'association claire entre la surexpression d'HER1 et les réponses observées, à la différence de ce qui est observé avec le trastuzumab; il existe donc encore de grandes discussions sur l'utilité de pratiquer des recherches en immuno-histochimie; en effet, certains patients

ne présentant pas de surexpression répondent au traitement (5).

Le cetuximab est utilisé, classiquement, en association avec l'irinotecan dans les cancers colorectaux métastatiques ayant résisté à une chimiothérapie première par irinotecan (6). Il augmente le taux de réponse, le temps jusqu'à progression, mais pas la survie globale. Il peut être utilisé également seul, chez les patients ne supportant plus l'irinotecan (7). Des indications en chimiothérapie adjuvante sont en cours d'essais dans le cancer du côlon. Récemment, il a été montré que le cetuximab, combiné à la radiothérapie, améliorait la survie médiane et la survie sans récurrence de patients atteints de cancers ORL très évolués localement, comparativement à la radiothérapie seule. Le bénéfice était surtout retrouvé dans le carcinome de l'oropharynx (8).

La dose habituellement recommandée de cetuximab en association avec l'irinotecan ou en monothérapie est de 400 mg/m² pour la première perfusion qui se déroule sur deux heures. La dose de maintenance hebdomadaire est de 250 mg/m² perfusée en une heure. Une prémédication par un antagoniste H1 est recommandée.

Des réactions aiguës très importantes (2% des cas environ), de type hypersensibilité, ont été observées lors de la première perfusion avec apparition rapide d'un bronchospasme, d'un urticaire et/ou d'une hypotension. Des réactions moindres (frissons, fièvre, dyspnée) sont observées pour environ 15% des malades lors de la première perfusion. Un rash acnéiforme, décrit principalement au niveau de la face et de la paroi antérieure du thorax, est observé chez presque 90% des malades et s'expliquerait par le fait que l'anticorps atteint les kératinocytes de la gaine épithéliale externe du follicule pileux, porteurs de récepteurs à l'EGF. Le terme d'acnéiforme est impropre puisqu'il s'agit d'une éruption sans comédons. Ce rash peut être de gravité variable et même concerner parfois tout le corps. Il semble que plus la réaction cutanée est importante, plus important est l'effet thérapeutique produit sur la tumeur. Ces troubles diminuent progressivement et, en général, totalement à l'arrêt du traitement. Les ongles peuvent être le siège de paronychies, pouvant se surinfecter (9, 10). D'autres toxicités chroniques, peu fréquentes, ont été décrites : pneumopathie interstitielle, sepsis, insuffisance rénale, déshydratation, nausées, diarrhée et asthénie.

Anti-HER2 (Trastuzumab, Herceptin®)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal murin humanisé réagissant contre le récepteur HER2

et inhibant la prolifération des cellules tumorales humaines qui le surexpriment. C'est également un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC).

Le trastuzumab ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2. La surexpression de HER2 est détectée par immunohistochimie (IHC) ou par technique FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) sur des fragments tumoraux fixés.

HER2 est surexprimé dans 20 à 30% des cancers du sein. L'expression de ce récepteur confère un comportement plus agressif à la tumeur et une probabilité plus grande de développer des métastases (11).

Ce traitement est utilisé dans le cancer du sein, en situation métastatique et en situation adjuvante. En situation métastatique, on l'utilise, en monothérapie, chez les patientes en échec après deux lignes de chimiothérapie, au cours desquelles, au moins une anthracycline et un taxane, ont été utilisés. Il est également administré, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquelles le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé (12). Il induit un gain de survie globale et de survie sans progression. Plusieurs études ont démontré que l'administration de trastuzumab en situation adjuvante, après traitement local et systémique pour un cancer du sein localisé, surexprimant HER2, permettait de réduire de 50 % environ le risque de décès et de rechute. C'est la première fois, en situation adjuvante, qu'un nouveau médicament montre dans plusieurs essais randomisés, un impact précoce et profond sur l'évolution naturelle de la maladie (13, 14, 15).

Dans la majorité des cas, le trastuzumab est bien toléré. On peut observer des réactions d'hypersensibilité immédiate: fièvre, dyspnée, hypotension, érythème. En général, ces troubles surviennent lors de la première perfusion (à dose dite de charge) et ne surviennent plus ensuite, sous traitement par antipyrétique. Plus rarement, on peut observer de véritables réactions d'hypersensibilité sévère avec choc, oedème pulmonaire et insuffisance cardio-pulmonaire.

L'utilisation du trastuzumab est associée à une cardiotoxicité; il convient donc d'évaluer la fonction cardiaque avant l'institution du traitement et de répéter régulièrement ce bilan cardiaque en cours de traitement; il faut être d'autant plus vigilant quand les patientes ont été préalablement traitées par anthracyclines (16).

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE

Monocibles (ZD1839, Gefitinib, Iressa®; OSI574, Erlotinib, Tarceva®)

Ces produits ont la caractéristique de passer la membrane cytoplasmique pour venir inhiber l'activité tyrosine kinase des récepteurs EGF. En effet, ils empêchent la trans-autophosphorylation de la tyrosine kinase du récepteur, ne permettant pas la transmission du signal d'activation induit par le ligand.

Le gefitinib a été le premier à évoquer des résultats intéressants dans les cancers du poumon métastatiques mais les résultats de l'étude ISEL (IRESSA Survival Evaluation in Lung cancer), menée auprès de 1.692 patients, n'allaient pas dans le même sens. L'analyse montre une amélioration statistiquement significative du taux de réponse objective du gefitinib comparativement au placebo, mais qui ne s'est pas traduite par une augmentation statistiquement significative de la survie (17).

D'autres résultats ont montré, en première ligne thérapeutique, l'absence de bénéfice en termes de survie, de l'association chimiothérapie-gefitinib par rapport à la chimiothérapie seule dans deux essais randomisés de phase III (18, 19).

La polémique sur la survenue de pneumopathies interstitielles imputables au gefitinib a freiné, transitoirement, son développement, mais n'a pas empêché son enregistrement aux États-Unis en deuxième ligne dans les cancers pulmonaires métastatiques.

Les données les plus récentes montrent, en première ligne thérapeutique, des taux de réponse intéressants, avec un bénéfice en survie, dans certains types histologiques (adénocarcinomes à composante bronchioloalvéolaire), chez les patients non fumeurs, de sexe féminin et en présence de mutations activatrices de la portion tyrosine kinase du récepteur, au niveau des exons 18-21.

L'erlotinib a montré, dans une étude de phase III, contre placebo, une augmentation de la survie, chez des patients atteints d'un cancer bronchique métastatique en échec après au moins une ligne de chimiothérapie. Cette étude a permis son enregistrement (20).

Très récemment, il vient d'obtenir également son homologation européenne, en association avec une chimiothérapie (gemcitabine), dans le traitement du cancer du pancréas localement évolué, inopérable ou métastatique; il permet, en effet, une augmentation, modeste, de la survie

et de la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie seule.

La posologie quotidienne recommandée, dans le cancer du poumon, est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas. Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, il faut réduire la dose par paliers de 50 mg. En association avec la gemcitabine, la dose recommandée est de 100 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75%) et des diarrhées (54%), mais également du prurit, une sécheresse cutanée, une asthénie, des infections, une anorexie, des conjonctivites, une dyspnée, une toux, des nausées, des vomissements, des stomatites et des douleurs abdominales.

Multicible (GW572016, Lapatinib, Tykerb®)

Le lapatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase visant les récepteurs HER1 et HER2.

Il a démontré une activité clinique dans les tumeurs solides, particulièrement dans le cancer du sein avancé ou métastatique, incluant les tumeurs réfractaires au trastuzumab (21). En effet, une étude a démontré que l'association du lapatinib et de la capécitabine (Xeloda®) a presque doublé l'intervalle sans progression par rapport à la capécitabine seule, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avancé ou métastatique, en progression après un traitement par le trastuzumab et d'autres lignes de chimiothérapie. Il serait particulièrement intéressant dans les cancers du sein inflammatoires et pourrait également réduire l'incidence des métastases cérébrales (22).

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont la diarrhée, les nausées, l'asthénie, la sécheresse cutanée, le syndrome mains-pieds et le rash.

VOIE ANGIOGÉNIQUE

D'importants progrès ont été réalisés récemment dans la compréhension de la vascularisation tumorale. L'angiogenèse est particulièrement importante et indispensable au cours de nombreux processus physiologiques (développement embryonnaire, implantation du placenta, cicatrisation, développement cyclique de l'endomètre) et résulte d'un équilibre entre des facteurs pro- et anti-angiogéniques. Elle peut aussi être pathologique, en particulier pour la croissance tumorale et le développement des métastases. Lors du développement tumoral, un phénomène dénommé «switch angiogénique» se traduit par une altération de la balance entre ces facteurs,

permettant la formation de néovaisseaux dont la tumeur a besoin pour croître (23).

L'angiogenèse tumorale, mécanisme complexe, se déroule en plusieurs étapes et fait intervenir à la fois le tissu tumoral et le réseau vasculaire. Le processus est initié par les cellules tumorales qui vont produire et sécréter du Vasculo-Endothelial Growth Factor (VEGF), qui va activer les cellules endothéliales. Il existe une hypoxie relative, près du centre de la tumeur, qui est responsable de l'induction d'une expression accrue de VEGF et de ses récepteurs endothéliaux par la tumeur; ceci *via* le Hypoxia Inducible Factor1 (HIF1). On observe ensuite un détachement des péricytes, cellules de support associées à la paroi des vaisseaux sanguins. Ce détachement va être accompagné de la dégradation de la membrane basale des vaisseaux ainsi que de la matrice extracellulaire environnante. Cette dégradation, effectuée par les Matrix MetalloProteinases (MMP) libérées par les cellules endothéliales, va permettre la migration et la prolifération des cellules endothéliales en direction de la tumeur. Les cellules endothéliales en multiplication relarguent aussi des cytokines, comme les interleukines IL-1, IL-6, IL-8, stimulant encore plus la croissance endothéliale (24, 25).

Trois facteurs de croissance pro-angiogéniques principaux jouent un rôle important dans la progression angiogénique et représentent donc des cibles thérapeutiques intéressantes : le VEGF, principal médiateur mais aussi le Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) et le Fibroblast Growth Factor (FGF). Les cellules endothéliales sont les seules à posséder un récepteur spécifique pour le VEGF. Il existe au moins deux types de récepteurs, à activité tyrosine kinase, spécifiques pour le VEGF : le récepteur KDR (Kinase Domain containing Receptor) et FLT1 (Fms-Like Tyrosine kinase).

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui cible VEGF et inhibe sa liaison à ses récepteurs, situés à la surface des cellules endothéliales.

L'indication actuelle du bevacizumab est le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques en association avec une chimiothérapie comprenant du 5-fluoro-uracil. On a montré, ainsi, une amélioration nette de la survie sans récurrence (26). Le bevacizumab a aussi montré son intérêt dans le traitement de deuxième ligne des cancers colorectaux métastatiques, après une première ligne de chimiothé-

rapie à base d'irinotécan, en association avec le 5-fluoro-uracil et l'oxaliplatine (FOLFOX).

De bons résultats ont également été décrits dans le traitement des cancers du sein, des cancers du rein en échec d'immunothérapie ainsi que dans le cancer du poumon non à petites cellules. En effet, l'analyse de l'étude de phase III randomisée, examinant bevacizumab en combinaison avec une chimiothérapie à base de platine (paclitaxel et carboplatine), dans les adénocarcinomes pulmonaires métastatiques non pré-traités, a rempli son premier objectif qui était d'améliorer la survie globale. La Food and Drug Administration (FDA) a récemment accordé son homologation dans cette indication (27).

La dose habituellement recommandée, dans le cancer du côlon, est de 5 mg/kg tous les 14 jours par voie intraveineuse. La première perfusion coule en 90 minutes de façon à améliorer la tolérance; les suivantes en 30-60 minutes.

Les perforations gastro-intestinales sont peu fréquentes (2% des malades) mais peuvent être fatales, car elles conduisent à des hémorragies importantes. Les déhiscences des cicatrices, assez rares, sont liées à une mauvaise vascularisation; on ne connaît pas encore l'intervalle à respecter entre la chirurgie et la mise en route d'un traitement par bevacizumab, ni entre l'arrêt de celui-ci et une intervention chirurgicale. Des hémorragies mineures (épistaxis) ont été observées assez fréquemment chez tous les malades; des hémorragies majeures pulmonaires, par nécrose des tumeurs dans les cancers du poumon, ont été décrites mais très rarement.

L'hypertension artérielle est assez fréquente (jusqu'à 40% des malades) et doit souvent être traitée. D'autres effets peuvent être observés : protéinurie sans retentissement clinique (15%), cardiopathie congestive (2%) et rare syndrome néphrotique (1%).

SUNITINIB (SU11248, SUTENT®)

Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase, multi-cible, des récepteurs à VEGF, à PDGF, de C-KIT et de FLT3.

Le sunitinib est indiqué dans le traitement des GIST non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par l'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance (3). Récemment, il a été validé, également, dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques, après échec ou intolérance, d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2 mais aussi, en première ligne, par rapport à l'interféron. En effet, ce traitement représente un réel espoir dans le cancer du rein, au pronostic som-

bre, au vu de sa chimiorésistance ; il a montré un bénéfice en termes de taux de réponse et de survie sans récurrence (28).

Il est administré à raison d'une prise quotidienne de 50 mg pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, la diarrhée, les nausées, les stomatites, le goût altéré, des anomalies biologiques (neutropénie, thrombopénie et anémie), de l'anorexie et un jaunissement de la peau.

SORAFENIB (BAY43-9006, NEXAVAR®)

Il s'agit également d'un inhibiteur de tyrosine kinase, multi-cible de VEGFR, PDGFR, C-KIT, FLT3 ainsi que de RAF1.

Le sorafenib est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés (29, 30). Celui-ci est également en cours de développement dans de nombreuses autres tumeurs, en monothérapie ou en association : citons, en phase III, dans le mélanome, l'hépatocarcinome et le cancer du poumon.

La dose habituelle est de 800 mg par jour répartie en deux prises.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : rash cutané ou desquamation (31%), diarrhée (30%), syndrome pieds-mains (26%), fatigue (18%), hypertension et neuropathie. Aucune toxicité significative hématologique n'a été relevée (31).

ASPECTS ÉCONOMIQUES

Nous sommes confrontés à une explosion des coûts avec l'introduction des traitements ciblés en Oncologie. Le financement des médicaments déjà utilisés en clinique est un problème majeur et il faut s'attendre à ce que de nombreux autres médicaments montrent une certaine efficacité dans le traitement du cancer. Malheureusement, au moins actuellement, il n'y a pas une amélioration du taux de guérison avec la grande majorité de ces médicaments. Le plus souvent, il s'agit d'un temps de contrôle plus long de la maladie ou d'une modeste prolongation de la survie globale. Habituellement, ce bénéfice ne dépasse pas quelques mois.

Le coût d'un an de traitement par Tarceva® dépasse 28.500€ (coût quotidien : 78,5€). Un an de traitement par Herceptin® dépasse 35.000€

et ce coût est même doublé si le poids d'une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique dépasse 75kg. Enfin, le coût par année de l'Erbix® dépasse 44.000€ pour une surface corporelle de 1.6m² et 55.000€ pour une surface corporelle de 1.8m². Le remboursement de l'Erbix® a été accordé en deuxième ligne métastatique du cancer colorectal en association avec l'Irinotecan® bien que la littérature scientifique n'indiquait aucun avantage en terme de survie globale.

Pour pouvoir assurer le financement des médicaments en voie de développement, il est malheureusement prévisible qu'il faudra faire une sélection en fonction du bénéfice clinique réel. Le remboursement doit être justifié sur base d'une analyse pharmaco-économique rigoureuse qui tient compte de ces paramètres. Il faudra certainement favoriser aussi le remboursement des médicaments qui montrent un impact sur le taux de guérison en adjuvant. Seul l'Herceptin® a démontré, à ce jour, ce type de bénéfice dans le traitement des tumeurs solides.

Nous avons participé à une étude pharmaco-économique (manuscrit en soumission) qui montre que par année de vie gagnée (en tenant compte de la qualité de vie) le coût supplémentaire lié à l'utilisation de l'Herceptin® est de l'ordre de 10.000€ dans le système de sécurité sociale belge. Ce coût est largement en dessous de la limite des 40.000€ habituellement fixée pour accepter la prise en charge par la société du coût d'un nouveau médicament.

EVALUATION PAR IMAGERIE

L'évaluation de la réponse thérapeutique est généralement réalisée par des méthodes d'imagerie dites conventionnelles qui désignent les techniques d'imagerie morphologique où l'efficacité de la chimiothérapie ou de la radiothérapie est appréciée par les modifications structurales de la masse tumorale. La qualité de la réponse est définie notamment par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), qui reposent sur les changements du nombre et de la taille des lésions cibles mesurables (32).

Ce type d'évaluation doit être remis en question avec l'arrivée des nouvelles drogues ciblées qui induisent souvent une nécrose des lésions sans modification de la taille tumorale initiale. En effet, l'objectif principal d'un traitement n'est pas nécessairement de réduire le volume tumoral mais, par exemple, d'induire la nécrose de la tumeur ou de détruire la vascularisation tumorale.

La diminution de volume est généralement reconnue comme l'indicateur essentiel de la réponse tumorale, mais la taille n'est qu'un des paramètres de la réponse. Une masse résiduelle de petite taille peut rester viable alors que certaines masses persistantes plus volumineuses peuvent être stabilisées ou purement nécrotiques.

Les techniques modernes d'imagerie, fonctionnelles ou métaboliques (échographie-Doppler avec injection de produit de contraste, tomодensitométrie dite fonctionnelle, IRM dynamique et tomographie par émission de positons [TEP]) permettent une meilleure évaluation de la composition, de la vascularisation, et même du métabolisme tumoral. Elles visent également à détecter rapidement les bons et mauvais répondeurs et leurs résultats peuvent changer la stratégie thérapeutique. En effet, les paramètres qu'elles permettent d'étudier sont directement liés à l'activité et au développement tumoral et elles sont donc particulièrement adaptées à l'évaluation de la réponse aux nouvelles thérapeutiques.

CONCLUSION

Les grands progrès réalisés sur les dix dernières années dans le domaine de la biologie moléculaire sont à l'origine d'un bouleversement dans nos pratiques cliniques en oncologie médicale. En effet, aujourd'hui, ces nouvelles thérapeutiques «ciblées», «intelligentes» font partie intégrante du traitement de nombreux cancers: sein, colon, poumon, ORL, tumeurs stromales intestinales et, plus récemment, dans le cancer du rein.

Même si elles se sont établies comme standards dans de multiples affections, elles n'ont pas, actuellement, remplacé totalement les thérapeutiques conventionnelles (chimiothérapies cytotoxiques, radiothérapie, chirurgie), mais sont plutôt utilisées en association avec elles. De nombreuses données expliquent les synergies avec les traitements cytotoxiques: activation des voies apoptotiques et diminution de réparation de l'ADN.

Les principales voies de signalisation faisant l'objet de thérapeutiques ciblées (voie des facteurs de croissance épithéliaux et voie angiogénique), développées dans cet article, ne sont pas les seules existantes. Une description exhaustive nécessiterait, à elle seule, un numéro spécial dans cette revue, tellement le potentiel de développement est majeur.

Les nombreux effets secondaires des traitements cytotoxiques s'expliquent par le fait que

la cible bloquée dans une cellule tumorale se retrouve aussi bloquée dans une cellule normale. Les agents biologiques ciblés ont, quant à eux, moins d'effets secondaires car ils bloquent généralement une cible peu ou non présente dans les cellules normales.

Une voie de recherche également importante est l'élaboration de critères de sélection moléculaire permettant de mieux identifier les patients candidats à ces traitements coûteux. Cette meilleure connaissance donne l'espoir d'associer à la prise en charge actuelle, qui se fait par groupe de malades «identiques», une prise en charge personnalisée.

L'évaluation de la réponse tumorale est un des problèmes posés par ces nouveaux traitements. En effet, les critères de l'imagerie morphologique, basés sur le pourcentage de régression de la taille tumorale, ne semblent plus adaptés pour évaluer l'effet des thérapeutiques ciblées. De nouvelles techniques d'imagerie, dites fonctionnelles ou métaboliques, sont en cours d'études afin d'élaborer de nouveaux critères d'évaluation de leur efficacité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dassonville O, Bozec A, Fischel JL, Milano G.— EGFR targeting therapies: Monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors Similarities and differences. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, **62**, 53-61
2. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al.— Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 994-1004.
3. Blanke CD, Corless CL.— State-of-the art therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Invest*, 2005, **23**, 274-280.
4. Huang SM, Harari PM.— Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Invest New Drugs*, 1999, **17**, 259-269.
5. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al.— Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1803-1810.
6. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.— Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 337-345.
7. Van Cutsem E.— Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist*, 2006, **11**, 1010-1017.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al.— Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 567-578.
9. Morse L, Calareso P.— EGFR-targeted therapy and related skin toxicity. *Semin Oncol Nurs*, 2006, **22**, 152-162.

10. Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A, et al.— HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*, 2005, **10**, 345-356.
11. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M.— Trastuzumab : mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*, 2007, **1**, (Epub ahead of print).
12. Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al.— Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2004, **4**, 420-427.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.— Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1659-1672.
14. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.— Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1673-1684.
15. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al.— 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **369**, 29-36.
16. Klastersky J.— Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol*, 2006, **18**, 316-320.
17. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al.— Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*, 2005, **366**, 1527-1537.
18. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al.— Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 777-784.
19. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al.— Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 785-794.
20. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al.— Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 123-132.
21. Moy B, Goss PE.— Lapatinib : current status and future directions in breast cancer. *Oncologist*, 2006, **11**, 1047-1057.
22. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.— Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2733-2743.
23. Li WW.— Tumor angiogenesis: molecular pathology, therapeutic targeting, and imaging. *Acad Radiol*, 2000, **7**, 800-811.
24. Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Patard JJ.— Molecular pathways of tumour angiogenesis and new targeted therapeutic approaches in renal cancer. *Prog Urol*, 2005, **15**, 1021-1029.
25. Bikfalvi A.— Tumor angiogenesis. *Bull Cancer*, 2003, **90**, 449-458.
26. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al.— Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2335-2342.
27. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.— Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 2542-2550.
28. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.— Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 115-124.
29. Nelson EC, Evans CP, Lara PN Jr.— Renal cell carcinoma : Current status and emerging therapies. *Cancer Treat Rev*, 2007, **33**, 2-313.
30. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.— Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 125-134.
31. Hahn O, Stadler W.— Sorafenib. *Curr Opin Oncol*, 2006, **18**, 615-621.
32. Husband JE, Schwartz LH, Spencer J, et al.— Evaluation of the response to treatment of solid tumours - a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. *Br J Cancer*, 2004, **90**, 2256-2260.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. C. Gennigens, service d'Oncologie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
e-mail : christinegennigens@yahoo.com/christine.gennigens@chu.ulg.ac.be